

Univerzita Karlova v Praze  
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové  
Katedra biologických a lékařských věd



Estrogenní a progesteronové receptory v nádorech prsu ve  
vztahu k terapii.

Estrogen and progesterone receptors in the tumours of the breast  
in the relations to the therapy.

Bakalářská práce

Plzeň 2007/2008

Lucie Sklenářová

## **Prohlášení**

Prohlašuji, že tato bakalářská práce je mým původním autorským dílem, které jsem vypracovala samostatně. Čerpala jsem pouze z uvedeného seznamu literatury a v textu tuto literaturu řádně citovala.

V Plzni, 1.9. 2008

.....

## **Poděkování**

Ráda bych poděkovala svému školiteli MUDr. Jiřímu Hochmannovi, CSc. za trpělivost, pomoc a rady, které mi poskytl při zpracování této práce.

# OBSAH

1	ÚVOD.....	5
2	SOUHRN .....	6
3	KARCINOM PRSU.....	8
3.1	Patologie karcinomu prsu .....	8
3.2	Rizikové faktory .....	9
3.3	Vyhodnocení nádoru.....	9
4	STEROIDNÍ HORMONY.....	10
4.1	Estrogeny.....	10
4.2	Progesterony .....	10
5	ESTROGENOVÉ A PROGESTERONOVÉ RECEPTORY .....	11
5.1	Estrogenové receptory.....	11
5.2	Progesteronové receptory.....	13
6	HORMONÁLNÍ LÉČBA.....	14
6.1	Základní kategorie hormonální závislosti.....	14
6.2	Mechanismy účinku hormonální léčby .....	14
6.3	Léčba pomocí antiestrogenů.....	15
6.3.1	SERM .....	15
6.3.2	SERD – fulvestrant .....	20
6.4	Léčba pomocí inhibitorů aromatázy (IA) .....	22
6.4.1	Anastrozol.....	23
6.4.2	Letrozol.....	24
6.4.3	Exemestan.....	26
6.4.4	Shrnutí studií IA .....	26
6.5	Adjuvantní hormonální léčba karcinomu prsu – přehled .....	28
6.6	Léčba pomocí gestagenů.....	29
6.6.1	Medroxyprogesteron acetát .....	29
6.6.2	Megestrol acetát .....	29

7	CYTOSTATICKÁ LÉČBA (CHEMOTERAPIE).....	30
7.1	Cytostatika .....	30
7.1.1	Polyfunkční alkylační látky.....	30
7.1.2	Antimetabolity .....	31
7.1.3	Cytostatická antibiotika .....	31
7.1.4	Rostlinné alkaloidy.....	31
7.2	Antracykliny a taxany .....	31
7.2.1	Chemoterapie po selhání antracyklinů.....	32
7.2.2	Chemoterapie po selhání taxanů .....	32
8	ZÁVĚR.....	33
9	SEZNAM ZKRATEK .....	34
10	POUŽITÁ LITERATURA .....	35

# 1 ÚVOD

Karcinom prsu je nejčastější malignitou u žen v České Republice i na celém světě. Doba celkového přežití se v posledních letech zvyšuje díky časně diagnostice a novým poznatkům v léčbě tohoto onemocnění.

V této práci bychom chtěli shrnout informace dostupné v české a slovenské literatuře o estrogenních a progesteronových receptorech v nádoru prsu a o hormonální léčbě, založené na jejich pozitivní expresi nádorovými buňkami.

## 2 SOUHRN

Hormonální léčba je indikována v případě, že estrogení nebo progesteronové receptory jsou pozitivní (ER+, PR+).

K léčbě nádoru prsu jsou používány antiestrogeny, které mají jak estrogen-antagonistické, tak estrogen-agonistické účinky. Tamoxifen, který patří do SERM (selektivní modulátory estrogeních receptorů) má avšak svá omezení. Po delší léčbě může vzniknout rezistence nádorových buněk na tamoxifen. Jiným omezením jsou nežádoucí účinky, především karcinom endometria, cerebrovaskulární příhody a venózní tromboembolie.

Dále se používají analoga tamoxifenu, například toremifen (FARESTON). Naopak „čistý“ steroidní antiestrogen s antagonistickými a degradačními účinky – fulvestrant, se řadí mezi SERD (selektivní deregulátory estrogeních receptorů).

Léčba pomocí inhibitorů aromatázy (IA) 3. generace (anastrozol, letrozol, exemestan) začala nahrazovat tamoxifen. IA v porovnání s tamoxifenem významně zlepšují DFS (přežívání bez nemoci) a způsobují méně gynekologických potíží. IA působí vyřazení aromatázy, znemožňují přeměnu androgenů na estrogeny a tím následně snižují hodnoty cirkulujících estrogenů.

Gestageny (progesterony) se používají k léčbě PR+ nádorů, tlumí zpětnou vazbou produkci gonadotropinů a navázáním na PR snižují syntézu ER.

Po selhání hormonální léčby se přechází na systémovou chemoterapii. V chemoterapii se používají především antracykliny a taxany.

## SUMMARY

Hormonal therapy is indicated in case, if estrogen receptors or progesterone receptors are positive (ER+, PR+).

Antiestrogens, which have both – the estrogen-antagonistics and estrogen-agonistics effects are used for therapy of the breast cancer. Tamoxifen, what belongs to the SERM (selective estrogen receptor modulators), has some limitations. Resistance of cancer cells to tamoxifen can occur after a long treatment. An other limitations are unwanted effects, especially endometrial cancer, cerebrovascular attack and venous thromboembolism.

In addition the analogs of tamoxifen are used, for example toremifen (FARESTON). On the contrary, the „clean“ steroid antiestrogen with antagonistics and degradation effects – fulvestrant, belongs to the SERD (selective estrogen receptor deregulators).

Treatment by the aromatase inhibitors (IA) of the third generation (anastrozol, letrozol, exemestan) started to replace the tamoxifen. IA in a comparison with tamoxifen are improving substantially the DFS (disease free survival) and causing the smaller amount of gynaecological complications. IA are causing elimination of aromatase, blocking transformation from androgens to estrogens and consequentially decreasing values of circulating estrogens by this manner.

Gestagens (progesterones) are used for treating of PR+ cancers, they are inhibiting production of gonadotropins by feedback mechanism and binding to PR, they are decreasing synthesis of ER.

After hormonal therapy failure the system chemotherapy comes into effects. Mainly anthracyclines and taxanes are used in the chemotherapy.



## 3 KARCINOM PRSU

### 3.1 Patologie karcinomu prsu

Většinu primárních karcinomů prsu představují adenokarcinomy, které vyrůstají z buněk vývodů, infiltrují prsní parenchym a vyvolají různý stupeň proliferace fibrózní pojivové tkáně prsu. Mezi adenokarcinomy se řadí karcinomy lobulární, komedonové, medulární, koloidní, tubulární a papilární. Infiltrující lobulární karcinom se chová jako karcinom vývodových buněk, kdežto ostatní varianty se objevují méně často s metastázami v axilárních mizních uzlinách.

Lobulární karcinom *in situ* je zhoubný nádor žláзовého epitelu, který ale zatím nemá schopnost prorůst skrz bazální membránu. V některých případech může být i překvapivě velký a značná část těchto nádorů přechází do infiltrující formy rakoviny. (Horton – 1977)

Nejvýznamnějším patologickým projevem, který ovlivňuje prognózu nemocných se zdánlivě lokalizovanou nemocí, je přítomnost nebo nepřítomnost metastáz v axilárních uzlinách.

U větších nádorů je větší pravděpodobnost vzniku metastáz do axilárních uzlin, a proto je jejich prognóza mnohem horší. Sinusová histiocytóza v okrskových mizních uzlinách nebo zánětlivé infiltráty v nádoru a jeho okolí naznačují, že se zde uplatňují imunologické reakce. (Horton, – 1977)

Invazivní duktální karcinom představuje nejčastější variantu invazivního karcinomu prsu. Je to heterogenní skupina, kterou tvoří karcinomy bez bližší histologické specifikace. (Michal – 2008)

### **3.2 Rizikové faktory**

Vliv estrogenů na vznik karcinomu prsu potvrzují výsledky laboratorní, klinické i epidemiologické. Rizikové faktory, které jsou ve vztahu k trvání expozice estrogeny jsou: časná menarche, pozdní menopauza, obezita, hormonální substituční terapie (HRT). Ostatní důležité faktory jsou věk, dědičná zátěž, biopsicky prokázaná atypická hyperplazie. (Petruželka – 2001)

### **3.3 Vyhodnocení nádoru**

Léčba nádoru záleží na tom, o jaký podtyp nádoru se jedná a v jakém je klinickém stádiu. Žena je schopna zjistit sama na sobě, že u ní začíná nádorové bujení, až když je pozdě. Proto se provádí tak zvaný mammografický screening založený na velmi slabém Roentgenově záření. S efektivností tohoto screeningu souvisí odpovídající histologické a imunohistochemické vyhodnocení nádoru pro následnou onkologickou léčbu: Je nutno znát přesný rozsah nádoru, stanovení počtu odebraných a vyšetřených lymfatických uzlin, stanovení exprese hormonálních receptorů, grading, stanovení základní molekulárně biologické charakteristiky nádoru. (Petruželka – 2001)

## **4 STEROIDNÍ HORMONY**

### **4.1 Estrogeny**

Estrogeny se tvoří u žen v theca interna Graafova folikulu, ve žlutém tělisku, placentě a nadledvinách. Mohou také vzniknout i aromatizací androgenů v játrech a tukové káni. Hlavními představiteli jsou estradiol, estron a estriol, který vzniká degradací estradiolu. Jsou ze dvou třetin vázány na bílkoviny plazmy, především na albumin, dále se vážou na SHBG (sex hormones binding globulins) – globuliny vážící pohlavní hormony.

Působí na vývoj sekundárních pohlavních znaků, především na růst dělohy, pochvy, vulvy a prsou, podporují růst mlékovodů, mají vliv na syntézu a ukládání tuků (na bocích a na prsou), snižují hladinu cholesterolu a  $\beta$ -lipoproteinů v plazmě, podporují růst osteoblastů.

Estrogeny mohou působit jen tehdy, když mají v cílových orgánech odpovídající receptory. Receptory jsou uloženy v cytoplazmě buněk nejen v mléčné žláze, ale i v ovariu, děloze, pochvě, prsou, hypofýze, hypotalamu, mozku, ledvinách, tukové tkáni a játrech.

Jsou řízeny hypofyzárním hormonem FSH (folikulostimulačním hormonem), regulovaným z hypotalamu. (Rokyta – 2000)

### **4.2 Progesterony**

Progesteron je gestagen, derivát cholesterolu. Vzniká u žen v corpus luteum, placentě a nadledvinách. V krevní plazmě se váže na transkortin, což je bílkovina vážící kortizol, a samozřejmě také na albumin. Hladina progesteronu se zvyšuje ve druhé fázi menstruačního cyklu a v těhotenství.

Progesteron působí růst alveolů a lobulů v prsní žláze, jeho antiestrogenní účinek spočívá ve snižování citlivosti estradiolového receptoru v cílových tkáních, zúčastňuje se na přeměně účinnějšího estradiolu na méně účinný estron tím, že zvyšuje aktivitu estradioldehydrogenázy ve tkáních. (Rokyta – 2000)

## 5 ESTROGENOVÉ A PROGESTERONOVÉ RECEPTORY

Estrogenové a progesteronové receptory (ER a PR) jsou specifické proteiny, které vznikají transkripční aktivací specifických soborů genů. Gen pro ER je lokalizován na dlouhém raménku chromozomu 6 a gen pro PR na chromozomu 11. Oba receptory jsou členem velké rodiny receptorů steroidních, tyroidních a kyseliny retinolové, které po navázání příslušné ligandy (hormonu) účinkují jako transkripční faktory. (Strnad – 1998)

### 5.1 Estrogenové receptory

V současné době známe dva druhy estrogenových receptorů:  $\alpha$ ER a ER $\beta$ . I když je receptor ER $\beta$  exprimován nádorovými buňkami karcinomu prsu, nebyla jeho funkce v normální i nádorové tkáni dosud přesně definována. Naopak ER $\alpha$  je detailně prostudován a slouží jako prediktivní marker pro hormonální léčbu. (Petráková – 2007)

*In vitro* bylo pozorováno, že obě varianty tvoří homo- i heterodimery, a že varianta  $\beta$  snižuje citlivost formy  $\alpha$  k estrogenu. Lze ji tedy pravděpodobně považovat za fyziologický regulátor proliferativního potenciálu varianty  $\alpha$ . Míra variability v expresi jednotlivých forem není známa, ale zdá se, že relativní exprese ER $\alpha$  je vyšší v karcinomech s vyšším invazivním potenciálem. (Valík – 2001)

ER má jako všechny steroidní receptory oblast se schopností vázat ligandy a oblast, která váže DNA. Receptor je aktivován navázáním estrogenu (17- $\beta$ -estradiol), vytvoří se komplex ligand-receptor. (Petruželka – 2001)

Po vstupu do buňky se estrogen naváže na ER, ten se oddělí od heat-shock proteinů, na které je vázán, prostorově se změní, fosforyluje a dimerizuje. Následně se naváže na úseky genů, které v oblasti svých promotorů obsahují úsek závislý na estrogenu (ERE). Tím dochází k transkripci genů. Tento způsob přepisu se označuje jako klasický. (Petráková – 2007)

Komplex estradiolu a ER může regulovat expresi genů i bez přímé interakce s DNA cestou jiných transkripčních faktorů jako je komplex

aktivovaného proteinu Fos/Jun a AP-1. Tento způsob přepisu je označován za neklasický. (Petráková – 2007)

### **struktura ER:**

ER se skládá z několika funkčních domén:

- Doména A/B má vnitřní schopnost aktivovat transkripci. Tato funkce je označována jako AF-1. Je to aktivita, která je nezávislá na vazbě estrogenů nebo antiestrogenů.
- Doména C je důležitá při umístění receptoru do jádra, dimerizaci receptorů a vazbu heat-shock proteinů.
- Doména D slouží k oddělení domény C a E.
- Doména E je důležitá pro vazbu přirozeného ligandu ER estradiolu (HBD – hormone binding domaine). Kromě toho je hlavní oblastí dimerizace receptorů a aktivace transkripce závislé na ligandech (ligand binding domain). Tato funkce je označována jako AF-2. (Petráková – 2007)

### **AF-1 a AF-2 :**

Transkripce estrogen-specifického genu je tedy sprostředkována dvěma různými částmi ER: Oblast transkripci aktivující funkce 1 (AF-1) a oblast transkripci aktivující funkce 2 (AF-2). (Petruželka – 2001)

AF-1 a AF-2 působí ve většině buněk synergicky. U některých genů však mohou být aktivovány nezávisle na sobě. Jejich funkce však může být dále modulována přítomností koregulačních proteinů. Byly popsány jak koaktivátory, které zesilují transkripci, tak korepresory, které ji tlumí.

Koaktivátory jsou proteiny, které stimulují aktivitu ER cestou funkce AF-2. K nejdůležitějším patří koaktivátor NCoA1 (koaktivátor nukleárního receptoru 1), NCoA2, NCoA3.

Byly popsány i dva korepresory NCoR1 (korepresor nukleárního receptoru 1) a NCoR2. (Petráková – 2007)

ER $\alpha$  a ER $\beta$  odpovídají odlišně na stimulaci přirozenými estrogeny v AF-1. Např. v některých tkáních 17- $\beta$ -estradiol aktivuje transkripci na ER $\alpha$ , zatímco

na ER $\beta$  ji inhibuje. Receptory  $\alpha$  a  $\beta$  hrají tedy odlišnou roli v genové regulaci a tím je vysvětlena i odlišná reakce na antiestrogeny v různých tkáních. (Petruželka – 2001)

## **5.2 Progesteronové receptory**

Tvorba tohoto proteinového receptoru je indukována estrogeny, které zvyšují koncentraci PR ve tkáni, a zvyšují tak tkáňovou odpověď na progesteron. Přítomnost PR znamená tedy funkční stav ER. (Strnad – 1998)

Preklinické studie potvrdily, že bloádou funkce PR lze u buněk navodit inhibici proliferace a indukci apoptózy. (Petráková – 2007)

## 6 HORMONÁLNÍ LÉČBA

Přibližně 70% karcinomů prsu exprimuje v době diagnózy estrogenové (ER) nebo progesteronové (PR) receptory. (Petráková – 2007)

Oba typy receptorů je možno stanovit v operační excizi nebo v jehlové biopsii a dle výsledku regulovat endokrinní terapii. Ukazuje se, že odpověď na endokrinní léčbu je největší u žen, které mají zachovány oba typy receptorů (ER+, PR+), zatímco u nemocných bez receptorů je výsledek endokrinní léčby mizivý.

U premenopauzálních žen je indikována kastrace, u žen postmenopauzálních pak podávání antiestrogenů (viz. dále). (Němec – 2005)

### 6.1 Základní kategorie hormonální závislosti

- Jednoznačná hormonální závislost: Prokazatelná exprese steroidních receptorů (imunohistochemie nebo biochemické metody) a pravděpodobnost, že hormonální léčba zlepší bezrecidivové přežití (DFS) a celkovou dobu přežití.
- Nejistá hormonální závislost: Nízká exprese steroidních receptorů je buď kvantitativně nebo kvalitativně insuficientní, aby byla spojena s jednoznačnou predikcí (předpovědí) léčebné odpovědi k hormonální léčbě.
- Hormonální nezávislost: V nádorových buňkách není prokázána exprese steroidních receptorů. (Petruželka – 2007)

### 6.2 Mechanismy účinku hormonální léčby

Snížení produkce estrogenů nebo blokády přenosu estrogeny zprostředkovaného signálu je možné dosáhnout různými způsoby:

1. Inhibicí přenosu signálu: obsazením vazebného místa pro estrogeny (kompetitivní inhibice) nebo degradací receptorových proteinů. Selektivní modulátory estrogenních receptorů (SERM, např. tamoxifen) vazbou na estrogenní receptory antagonizují jejich funkci. Steroidní

antiestrogeny nejen antagonizují transkripční aktivaci estrogenních receptorů, ale způsobují též jejich degradaci – selektivní deregulátory estrogenních receptorů (SERD, fulvestrant).

2. Inhibicí syntézy estrogenů: bloádou enzymů zodpovědných za syntézu estrogenů v nadledvinách a tukové tkáni – selektivní inhibitory aromatáz (SIA – anastrozol, letrozol, exemestan). SIA snižují koncentraci estrogenů u postmenopauzálních žen bloádou syntézy estrogenů nejen v periferních tkáních, ale i ve vlastním nádoru.
3. Aditivní bloádou: bloádou vazby na hormonální receptory vyššími dávkami gestagenů (megestrol acetát, medroxyprogesteron acetát). (Petruželka – 2007). Autor blíže nevysvětluje, zda se tím blokuje ER nebo naopak PR a nevysvětluje vliv na prs a na hypofýzu (částečně rozvádíme v příslušné kapitole).

V současnosti jsou používány až po selhání SERM, SERD a SIA.  
(Petruželka – 2007)

### **6.3 Léčba pomocí antiestrogenů**

Antiestrogeny mají účinek jak v adjuvanční indikaci, po chirurgickém odstranění nádoru, tak při paliativní léčbě diseminované nemoci. Používají se také v prevenci karcinomu prsu u žen se zvýšeným rizikem jeho vzniku.  
(Adam – 2003)

Byla syntetizována celá řada látek majících jak estrogen-agonistické, tak estrogen-antagonistické vlastnosti. Pro látky, které reagují s ER v závislosti na tkáňové specifitě, se užívá (výše již uvedený) termín SERM.  
(Petruželka – 2001)

#### **6.3.1 SERM**

SERM (selektivní modulátory estrogenních receptorů) je skupina látek s vysokou afinitou k ER. Prvním představitelem této skupiny je derivát trifenylylenu – tamoxifen. Má výrazné antiestrogenní účinky na prsní žlázu,



snižuje hladinu celkového cholesterolu a má příznivý vliv na kostní hmotu (agonistický účinek). (Živný – 2005)

SERM se váže na stejný ligand jako 17-beta-estradiol, jeho vazebná afinita, mechanismus a strukturální alterace receptoru jsou však odlišné. Různá aktivace AF-1 a AF-2 může být podkladem pro tkáňově selektivní účinky. Rozdílná vazba estrogenů a SERM ovlivňuje i kinetiku ER a následně jeho interakci s DNA. SERM může reagovat i s látkami, které jsou výsledkem genové odpovědi, koaktivátory, korepresory a tvorbou estrogen-receptor-asociovaných proteinů, a způsobovat i na receptorech nezávislý efekt.

Do této skupiny látek jsou dále zařazovány:

1. analoga tamoxifenu: toremifen, droloxifen, idoxifen
2. raloxifen a LY 117018
3. čisté antiestrogeny: ICI 164, 384 a ICI 182, 780

(Petruželka – 2001)

### **6.3.1.1 Tamoxifen**

Tamoxifen je v současnosti ve světě nejvíce předepisovaným protinádorovým lékem. Je první volbou u hormonálně dependentních karcinomů prsu.

Antagonistický účinek spočívá ve vazbě na ER a umožňuje jeho dimerizaci a translokaci, ale ve výsledném transkripčním komplexu není AF-2 aktivovaná, a proto, i když ne úplně, je blokována transkripce genů odpovídajících na estrogen. Aktivace AF-1 v tomto komplexu je zodpovědná za částečný agonistický účinek tamoxifenu. (Gradishar – 2005)

Po navázání ligandy je však pro agonistický nebo antagonistický efekt rozhodující navázání koaktivačně nebo korepresivně působících proteinů. (Petruželka – 2007)

#### **6.3.1.1.1 mechanismus účinku**

- Tamoxifen také blokuje desulfatizaci estronu, což je depotní forma estrogenů, a vede tak ke snížení nabídky estradiolu.
- Stimuluje syntézu proteinu vázajícího sexuální hormony (sexual-hormon binding globulin), což dále snižuje koncentraci volných estrogenů.

- Dále bylo zjištěno, že tamoxifen stimuluje tvorbu TGF $\beta$  (transforming growth factor beta), který brzdí maligní proliferaci a také zmenšuje tvorbu peptidů stimulujících maligní proliferaci, dále snižuje tvorbu EGF (epidermal growth factor)
- Zvyšuje hladinu IL-2 (interleukin-2), který stimuluje aktivitu NK-buněk a makrofágů

Díky této pestrosti účinku má tamoxifen potenciál dosáhnout v 5-10% léčebné odpovědi i u nádorů s nepřítomnými receptory. (Adam – 2003)

#### **6.3.1.1.2 adjuvantní léčba tamoxifenem**

Výsledky klinických studií opakovaně potvrdily přínos adjuvantní léčby tamoxifenem oproti placebu. 5-letá adjuvantní léčba tamoxifenem snižuje mortalitu pacientek o 28% a riziko kontralaterálního karcinomu prsu o 50% u žen s ER+. Dosud je tedy tamoxifen nejpoužívanější hormonální léčbou a je i součástí všech doporučovaných léčebných postupů pro adjuvantní léčbu karcinomu prsu, a to v souladu se závěry skupiny expertů NIH (National Institute of Health) a konference v St. Gallen 2005.

Tamoxifen má však svá omezení. Podle některých publikací pozorovalo nežádoucí účinky až 63% pacientek. K nejčastějším nežádoucím účinkům dlouhodobé léčby tamoxifenem patří návaly, vaginální krvácení, endometriální karcinom, nutnost hysterektomie, ischemické cerebrovaskulární příhody a venózní tromboembolie.

V současnosti však začínají tamoxifen nahrazovat inhibitory aromatázy třetí generace (anastrozol, letrozol, exemestan). (Petráková – 2007)

#### **6.3.1.1.3 rezistence na tamoxifen**

Účinnost tamoxifenu je však často limitovaná rezistencí nádorových buněk. Poznatky o intracelulárních signálních drahách získané v posledních letech vysvětlují některé možné mechanismy vzniku rezistence. Patří k nim ztráta exprese nebo funkce ER nebo PR, změny koregulačních proteinů ER, interference signálních drah receptorů růstových faktorů a ER, mutace

nádorového supresoru p53, signální dráha PIK3 a změna farmakokinetiky tamoxifenu, jako je snížená resorpce, změny transformace nebo urychlené vylučování.

Ztráta exprese ER může vést ke ztrátě účinnosti tamoxifenu a patří k dominantním mechanismům *de novo* rezistence na tamoxifen. Nádory, které neexprimují ER ani PR neodpovídají ani na estrogení léčbu. Ke ztrátě exprese ER však nedochází u všech patientek léčených tamoxifenem, které zpočátku odpověděly na léčbu a u kterých postupně vznikla rezistence na tamoxifen.

Častou příčinou změny funkce receptoru bývá i jeho mutace. Mutace ER, která porušuje vazbu antiestrogenu na receptor, byla detekována v některých rezistentních liniích nádorových kultur. (Petráková – 2007)

### **6.3.1.2 Toremifen (FARESTON)**

Účinná látka FARESTON-u, toremifen je nesteroidní derivát trifenyletylenu. Specificky se váže na ER, o vazbu soutěží s estradiolem a inhibuje estrogenem indukovanou stimulaci syntézy DNA i buněčnou replikaci.

U některých experimentálních nádorů nebo při léčbě vysokými dávkami vykazuje toremifen protinádorové účinky, které nemají estrogen dependentní charakter. Protinádorový účinek toremifenu u karcinomu prsu je však zprostředkován především jeho antiestrogenním efektem, ačkoli k tomuto působení mohou přispívat i jiné mechanismy (změny v onkogenní expresi, sekrece růstového faktoru, indukce apoptózy a ovlivnění kinetiky buněčného cyklu).

Toremifen je považován za účinnou a dobře tolerovanou alternativu tamoxifenu u patientek ER+ metastazujícím karcinomem prsu a to v 1. linii i v adjuvantní terapii. (Orion Pharma – 2008)

#### **6.3.1.2.1 Porovnání FARESTON-u s tamoxifenem**

Porovnání toremifenu (60 mg/den a 240 mg/den) a tamoxifenu (40 mg/den) u žen s pokročilým karcinomem prsu bylo provedeno „východoevropskou skupinou“ v Rusku, Litvě a Estonsku u patientek s ER+

nebo neznámými ER. Preparáty vykázaly statisticky signifikantní ekvivalenci efektu.

Podobná studie byla provedena na různých pracovištích v USA. V této studii byl porovnáván tamoxifen (20 mg/den) s toremifenem (60 mg/den a 200 mg/den) u postmenopauzálních nemocných s karcinomem prsu s ER+ nebo neznámými ER. Nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl v celkovém počtu odpovědí, v době trvání odpovědí, v době celkového přežití, ani ve výskytu vedlejších účinků. (Petruželka – 2001)

### **6.3.1.3 Droloxifen**

Droloxifen je dalším analogem tamoxifenu, používá se ve formě droloxifen citrátu. Má vysokou afinitu k ER, v prsu ovlivňuje na podkladě kompetice a antagonismu normální stimulační vliv estrogenů.

Droloxifen působí kompetičně o receptor a vytěsňuje endogenní estrogeny na podkladě své vysoké afinity k ER.

Indukuje transformaci TGF $\beta$ . Tento růstový transformační faktor inhibuje růst ER+ buněk v buněčné linii MCF-7 a ER- v linii MDA-MB-231. Množství TGF $\beta$  může ovlivnit inhibiční vliv antiestrogenů na buňky karcinomu prsu. (Petruželka – 2001)

### **6.3.1.4 Raloxifen**

Raloxifen je nesteroidní benzothiazolová sloučenina užívaná ve formě hydrochloridu. Struktura molekuly je odpovědná za jeho diferencovaně estrogen-agonistické a estrogen-antagonistické účinky.

V AF-1 oblastech je parciálním agonistou ~~ER $\alpha$~~  ER $\alpha$  silným aktivátorem transkripce ER $\beta$ .

V klinických studiích byl pozorován statisticky významný pokles ve výskytu nově diagnostikovaných karcinomů prsu, což vede k závěru, že raloxifen nemá žádný estrogení účinek na tkáň mléčné žlázy. Dále bylo prokázáno, že u generalizovaného karcinomu prsu nemá dostatečnou efektivitu.

Podávání raloxifenu je v současnosti spíše doporučováno k prevenci osteoporózy u postmenopauzálních žen. (Petruželka – 2001)

#### **6.3.1.5 LY 353381 Hydrochlorid**

Má výborný antagonistický efekt ve tkáních prsu a endometria při zachování agonistického účinku v kostech a lipidovém metabolismu. Hlavními mechanismy uplatňujícími se na konečném efektu jsou kompetice o receptor a stimulace transkripce TGF $\beta$ -3. (Petruželka – 2001)

#### **6.3.2 SERD – fulvestrant**

Mezi selektivní deregulátory ER s antagonistickými a degradačními účinky se řadí „čistý“ steroidní antiestrogen fulvestrant. (Petruželka – 2007)

Chemickým složením je 7 $\alpha$ -alkylsulfinyl analogem estradiolu, postrádajícím agonistickou aktivitu. Absence agonistické aktivity zakládá předpoklad lepšího účinku na potlačení růstu nádorových buněk. (Petruželka – 2001)

Fulvestrant je strukturálně odlišný od nesteroidního antiestrogenu tamoxifenu a nese bližší strukturální podobnost k estradiolu, přirozenému ligandu ER. V důsledku toho fulvestrant prokazuje mnohem vyšší vazebnou afinitu na ER než tamoxifen (fulvestrant 89%, tamoxifen 2,5% z vazebné afinity estradiolu) a vykazuje jinou aktivitu na ER s kompletnější bloádou receptoru.

Je účinný ve všech krocích transkripčního procesu, po vazbě fulvestrantu na ER je porušena jeho dimerizace a navázaný receptor je rychle odbourán, což vede ke ztrátě proteinu ER. Lokalizace v jádře je též porušena, AF-1 i AF-2 jsou inaktivovány, což vede k úplnému odstranění estrogení signalizace přes ER. Tato bloáda a inaktivace ER je jedinečná pro fulvestrant a poskytuje výhodu oproti ostatním dostupným antiestrogenům. (Gradishar – 2005)

### **6.3.2.1 Působení u tamoxifen-rezistentního karcinomu prsu**

*In vitro* fulvestrant inhibuje růst buněk MCF-7 lidského karcinomu prsu (ER+, PR+) s větší aktivitou než tamoxifen. Při porovnání byl fulvestrant 150-krát účinnější v inhibici buněčného růstu u citlivých buněk zárodečné linie na tamoxifen a 1540-krát účinnější u rezistentního druhu buněčné linie na tamoxifen. Fulvestrant vykazoval větší protinádorovou aktivitu a opožděnější tvorbu nádoru než tamoxifen u myší s tkáňovými nádorovými štěpy MCF-7. Fulvestrant se ukázal jako účinný u nádorů, které se staly rezistentními na léčbu tamoxifenem.

Buněčné koncentrace proteinů ER, a jiných proteinů produkovaných při odpovědi na estrogen (PR, pS2, katepsin D), jsou *in vitro* více snižené fulvestrantem než tamoxifenem. (Gradishar – 2005)

### **6.3.2.2 Porovnání fulvestrantu s tamoxifenem**

Ve výzkumné studii, zahrnující 201 postmenopauzálních žen, které dostávaly jednu dávku fulvestrantu nebo denně tamoxifen 14-21 dní před chirurgickým zákrokem s kurativním záměrem, došlo k významné redukci exprese ER v nádoru při porovnání s tamoxifenem. V porovnání s placebem způsobil fulvestrant významný, na dávce závislý pokles exprese ER.

Fulvestrant (250 mg/měsíčně) byl také porovnáván s tamoxifenem (20 mg/denně) v 1. linii léčby postmenopauzálních žen s pokročilým karcinomem prsu, které nedostávaly žádnou hormonální a nebo chemoterapeutickou léčbu, pro pokročilé stádium onemocnění. U pacientek, které mohly nejvíce odpovídat na hormonální léčbu (ER+, PR+), se ukázal náznak vyšší účinnosti fulvestrantu. (Gradishar – 2005)

### **6.3.2.3 Porovnání fulvestrantu s inhibitory aromatázy (IA)**

Studie hodnotící účinek fulvestrantu u pacientek s pokročilým karcinomem prsu, u kterých onemocnění progredovalo po léčbě tamoxifenem a

IA ukázala klinický užitek při léčbě fulvestrantem, což poukazuje na to, že fulvestrant může být účinnou volbou po selhání IA.

Údaje z velkých randomizovaných studií ( = upravených z hlediska statistického, k vyloučení systémových – náhodných chyb) u postmenopauzálních pacientek s metastatickým karcinomem prsu ukázaly, že fulvestrant je alespoň tak účinný jako anastrozol u pacientek, u kterých onemocnění progredovalo po předchozí léčbě tamoxifenem. (Gradishar – 2005)

## **6.4 Léčba pomocí inhibitorů aromatázy (IA)**

Aromatáza je enzym, který katalyzuje přeměnu androstendionu a testosteronu na estron a estradiol. Tento enzym je přítomen v ováriích, mozku, tukové tkáni, svalech, játrech, v prsní tkáni a v buňkách zhoubných nádorů prsu. (Mitwally – 2003)

Je to enzymatický komplex, který se skládá z cytochromu p-450 a flavoproteinu. (Abrahámová – 2008)

Hlavním zdrojem cirkulujících estrogenů jsou u premenopauzálních žen ovaria a u žen po menopauze tuková tkáň. (Mitwally – 2003)

Působení IA znemožňuje přeměnu androgenů na estrogeny. IA působí selektivní vyřazení aromatázy (zabraňuje aromatizaci), a tím následně snižují hodnoty cirkulujících estrogenů. (Abrahámová – 2008)

Z mnoha IA, které byly vyvinuty v posledních třiceti letech, je třetí generace v současnosti schválena hlavně pro léčbu karcinomu prsu. Existují různé systémy klasifikace IA :

- první, druhá a třetí generace
- steroidní a nesteroidní
- reverzibilní (iontová vazba) a ireverzibilní (kovalentní vazba)

Aminoglutethimid patří do první generace nesteroidních IA a je první, který byl používán klinicky. Vyznačoval se ale významnými nedostatky. Inhiboval i jiné enzymy v syntéze steroidů a také ty, které jsou spojeny s produkcí steroidů v ledvinách, což znamená, že pacientky musely být substituovány kortikosteroidy.

Druhá generace IA zahrnovala nesteroidní látky, jako roglethimid, fadrozol a steroidní formestan.

Třetí generace zahrnuje nesteroidní preparáty anastrozol a letrozol a steroidní látku exemestan. Anastrozol a letrozol jsou selektivní IA, které s používají u postmenopauzálních žen s ER+ karcinomem prsu. (Mitwally – 2003)

### **6.4.1 Anastrozol**

Ve tkáni karcinomu prsu anastrozol, derivát benzyltriazolu, potlačuje tvorbu estrogenů přes selektivní inhibici aromatázy. Anastrozol má *in vitro* velmi vysokou účinnost s 50% inhibiční koncentrací ( $IC_{50}$ ) a je přibližně 200-krát účinnější než aminoglutethimid. (Howell – 2005)

V klinických studiích fáze 1. se ukázalo, že u zdravých postmenopauzálních dobrovolnic a u pacientek s pokročilým karcinomem prsu se maximální suprese plazmatické koncentrace estrogenů zjistila po 3-4 dnech léčby anastrozolem (0,5-1 mg) se snížením koncentrace estradiolu přibližně o 80% v porovnání s výchozími hodnotami.

Dlouhodobé účinky anastrozolu v dávce 1 mg/den na plazmatické koncentrace estrogenů se porovnávaly s účinkem formestanu, IA druhé generace, u postmenopauzálních žen s pokročilým karcinomem prsu. Podávání anastrozolu vedlo během 4 týdnů ke konstantní a spolehlivé supresi estradiolu a v porovnání s formestanem více snižovalo sérové koncentrace estradiolu, estronu a estronsulfátu. (Howell – 2005)

#### **6.4.1.1 Porovnání anastrozolu s tamoxifenem**

Během 20 let byl tamoxifen hlavní složkou adjuvantní hormonální léčby u postmenopauzálních žen s včasným stádiem hormonálně citlivého karcinomu prsu. Tamoxifen má potenciálně nežádoucí účinky, jako je zvýšené riziko malignity endometria a tromboembolické příhody a u pacientek může navíc vzniknout rezistence na lék.



Cílem této studie bylo zjistit, zda změna léčby u postmenopauzálních žen s karcinomem prsu na anastrozol po 2-3 letech užívání tamoxifenu bude účinnější než pokračování v léčbě tamoxifenem po zbývající část původně plánovaného 5-letého období.

Citovaní autoři provedli metaanalýzu 3 klinických studií – Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group (ABCSG 8), Arimidex – Novaldex (ARNO 95) a Italian Tamoxifen Anastrozole (ITA). V nich byly ženy po menopauze, s histologicky potvrzeným včasným stádiem hormonálně citlivého karcinomu prsu, užívající 2-3 roky tamoxifen, randomizované do skupiny s anastrozolem 1 mg/denně nebo do skupiny, ve které pokračovaly v léčbě tamoxifenem 20 nebo 30 mg/denně.

Výsledky ukazují, že pacientky, kterým byla po 2-3 letech užívání tamoxifenu změněná léčba na anastrozol, měly signifikantně méně recidiv než pacientky, které užívaly tamoxifen po celých 5 let. Přežívání bez recidivy nemoci a bez např. vzniku kontralaterálního karcinomu prsu a vzdálených metastáz bylo signifikantně lepší u pacientek, kterým byla změněná léčba na anastrozol. Kromě toho vedla změna léčby k delšímu celkovému přežívání, než když se pokračovalo v léčbě tamoxifenem. (Jonat – 2006)

## **6.4.2 Letrozol**

Mechanismus účinku je stejný jako u anastrozolu, uvádí se však, že v terapeutických dávkách inhibuje tvorbu estrogenů o něco málo silněji než anastrozol, což se vysvětluje jeho rychlým průnikem do tkání. (Adam – 2003)

Letrozol se kompetitivně váže na podjednotky cytochromu p-450 enzymu aromatázy a jeho aktivita je vysoce specifická. (Abrahámová – 2008)

### **6.4.2.1 Porovnání letrozolu s tamoxifenem**

Studie BIG 1-98 (Breast International Group) je randomizovaná, dvojitě zaslepená studie 3. fáze, do níž jsou zařazeny postmenopauzální ženy s operabilním invazivním karcinomem prsu s pozitivitou estrogeních,

progesteronových nebo obojích receptorů. Pacientky byly randomizovány do větve s tamoxifenem 20 mg denně nebo do větve s letrozolem 2,5 mg denně po dobu 5 let.

Bezpříznakové přežití bylo signifikantně delší ve skupině s letrozolem proti tamoxifenu, obzvláště ve smyslu redukce vzdálených návratů choroby (rekurencí). Odvozené pětileté předpokládané bezpříznakové přežití je 84,0 % u letrozolu a 81,4 % u nemocných léčených tamoxifenem. Letrozol proti tamoxifenu významně snižuje kumulativní výskyt relapsu karcinomu prsu. Tento rozdíl se stává zřejmým rok po randomizaci.

Přínos letrozolu pro přežití bez příznaků onemocnění byl podobný ve všech kombinacích stavu estrogeních a progesteronových receptorů. Rovněž hodnocení sekundárních cílů – celkového přežití a přežití bez známek systémového relapsu – vyznělo ve prospěch letrozolu.

Podání IA po 5 letech léčby tamoxifenem, je všeobecně označované jako prodloužená adjuvance (blokování nezjistitelných – klinicky němých mikrometastáz).

V nejrozsáhlejší studii MA-17 bylo asi 5 000 žen randomizováno k následnému podávání letrozolu nebo placebo. Asi polovina nemocných měla negativní uzliny a 98 % jich bylo HR-pozitivních. Studie byla ukončena předčasně po době sledování 2,4 roku na základě významného zlepšení přežití ve skupině s letrozolem. Čtyřleté přežívání bez onemocnění zde činilo 93 % proti 87 % ve skupině placebo, což vedlo ke snížení výskytu relapsů o 43 %. U nemocných léčených letrozolem bylo zjištěno 75 změn zdravotního stavu vyvolaných nádorem – proti 132, vzdálené metastázy se objevily u 47 proti 76 a kontralaterální karcinom prsu u 14 proti 26 nemocným. Zlepšení přežití celkového nebylo potvrzeno, většina nemocných však nedokončila plánované pětileté podávání léku.

Celkově s relativně krátkou dobou sledování vedl tedy letrozol podávaný po pěti letech léčby tamoxifenem ke zlepšení bezpříznakového období v porovnání s nemocnými po adjuvanci tamoxifenem dále neléčenými. Navíc bylo u pacientek s postižením uzlin dosaženo prodloužení doby do generalizace a celkového přežití. V říjnu 2004 byl letrozol schválen k léčbě prodlouženou adjuvancí po 5 letech podávání tamoxifenu. (Svoboda – 2008)

### 6.4.3 Exemestan

Exemestan je nesteroidní IA třetí generace, a inhibuje aromatizaci *in vivo* až o 98%. (Zdravotnické noviny – 2008/b)

#### 6.4.3.1 Porovnání exemestanu s tamoxifenem

Ve studii Intergroup Exemestane (IES) bylo téměř 5 000 žen po asi tříleté léčbě tamoxifenem rozděleno k pokračování této léčby, nebo ke změně na exemestan. Asi z poloviny se jednalo o nemocné s postiženými uzlinami. Bezpříznakové přežití (DFS) bylo signifikantně delší ve skupině s převedením na exemestan, s absolutním zlepšením o 4,7 %. U nemocných léčených exemestanem došlo ke vzdálenému relapsu ve 114 případech proti 174 při léčbě tamoxifenem a kontralaterální karcinom prsu se vyvinul u 9 proti 20 nemocným. Po zatím krátké době sledování (30,6 měsíce) nebyl dosud zjištěn významný rozdíl v celkovém přežití mezi oběma skupinami, celkově však změna na exemestan po třech letech podávání tamoxifenu významně zlepšila DFS proti jeho pětileté aplikaci, a to bez ohledu na stav postižení uzlin. Tyto výsledky byly potvrzeny, s trendem k dalšímu postupnému nárůstu účinku a delšímu přežití při léčbě exemestanem, na konferenci ASCO v červnu 2006. (Svoboda – 2008)

#### 6.4.4 Shrnutí studií IA

Podle stavu hormonálních receptorů, u nemocných s nádory ER-pozitivními a PR-negativními, vedl anastrozol k významnému zlepšení DFS vedoucím ke snížení míry rizika na polovinu oproti tamoxifenu. Nevýznamné rozdíly mezi anastrozolem a tamoxifenem byly zjištěny i u malé skupiny nemocných s nádory ER-negativními a PR-pozitivními, a podle očekávání žádný lék nezlepšil DFS u 8 % pacientek s nádory ER- a PR-negativními. Přesto však studie BIG 1-98 prokázala přínos letrozolu pro nemocné bez ohledu na stav PR.

Ačkoliv získané údaje podporují myšlenku změny terapie pomocí IA, přesto čekání 2–3 roky do jejího převedení může u některých pacientek vést

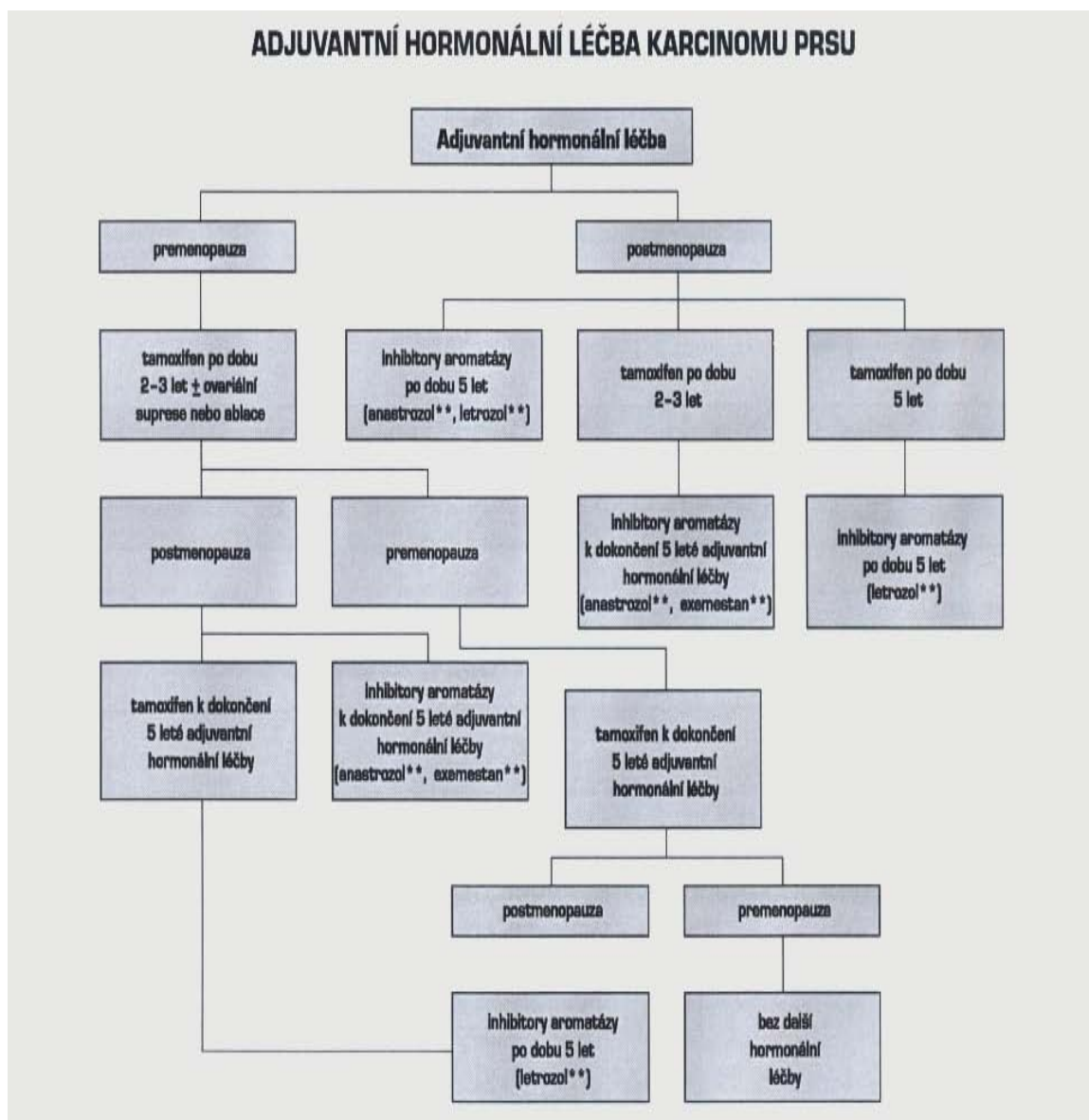
k relapsu onemocnění, kterému mohlo být zabráněno zahájením adjuvantní léčby IA, např. anastrozolem, který ve studii ATAC po 2,5 i 5 letech oproti tamoxifenu riziko relapsu významně snižuje. Strategie zahájení adjuvance tamoxifenem s jeho pozdější změnou na IA také zbytečně vystavuje nemocné rizikům nežádoucích projevů dvou různých léčiv a mohla by vyústit v podobě některých závažných nežádoucích účinků spojených s tamoxifenem, které by jinak mohly být omezeny.

Bezpečnost a snášenlivost IA je totiž velmi dobrá, s tamoxifenem přinejmenším srovnatelná. Ženy léčené IA mají nižší riziko gynekologických obtíží s poklesem incidence návalů, krvácení, vaginálních poruch a karcinomu endometria.

IA se široce uplatňují v léčbě postmenopauzálních žen s karcinomem prsu.

Podle doporučení výboru ASCO (American Society of Clinical Oncology) je odůvodněná jejich indikace v adjuvantní léčbě postmenopauzálních žen samostatně nebo po určité době podávání tamoxifenu. Žádná nemocná by neměla být léčena pouze tamoxifenem – IA mají být v adjuvanci použity alespoň jako součást léčby. (Svoboda – 2008)

## 6.5 Adjuvantní hormonální léčba karcinomu prsu – přehled



Obrázek: \*\* inhibitor aromatázy testovaný v klinické studii pro danou klinickou situaci

Léčba je určena pacientkám s ER+ nebo PR+:

- Tamoxifen po dobu 5 let
- U postmenopauzálních pacientek s rizikem relapsu lze zvážit iniciální léčbu IA nebo sekvenční léčbu IA po 2-3 letech adjuvantní léčby tamoxifenem nebo prodlouženou léčbu IA po dobu 5 let u pacientek léčených 5 let tamoxifenem.

- V indikovaných případech ovariální ablace (chemické) – po dobu 2 let s nebo bez tamoxifenu (Česká onkologická společnost – 2008)

## **6.6 Léčba pomocí gestagenů**

Gestageny (progesterony) tlumí zpětnou vazbou produkci gonadotropinů v hypofýze. Navázání gestagenů na PR v periferních tkáních – tam snižuje syntézu estrogenních a androgenních receptorů. Výsledkem je snížení koncentrace estrogenu v nádorové tkáni.

Celková odpověď na léčbu progesterony u karcinomu prsu se udává do 25% v první linii a kolem 15% v druhé linii. Procento úspěchu léčby se zvyšuje u nádorů PR+.

Gestageny představují hormonální lék druhé, většinou další řady pro pacientky s karcinomem prsu, který progreduje při podávání antiestrogenů či IA. Důvodem k zařazení těchto léků až na třetí místo jsou četnější nežádoucí účinky. Počet remisí se při léčbě třetí linie pohybuje do 8%. (Adam – 2003)

### **6.6.1 Medroxyprogesteron acetát**

Léčebný efekt medroxyprogesteron acetátu je zprostředkován inhibicí sekrece gonadotropinu v hypofýze, což vede k poklesu hladiny estrogenů. Medroxyprogesteron také snižuje syntézu nukleových kyselin v jádru nádorových buněk. (Zdravotnické noviny – 2008/a)

### **6.6.2 Megestrol acetát**

Megestrol acetát je gestagen, který působí útlum sekrece hypofyzárních hormonů s následným útlumem ovariálních estrogenů. Dle experimentů *in vitro* má přímý cytotoxický účinek na maligní buňky karcinomu prsu. (Adam – 2003)

## 7 CYTOSTATICKÁ LÉČBA (CHEMOTERAPIE)

U pacientek s pozitivními receptory by měla být jako první zvažována systémová hormonální léčba vzhledem k jejím minimálním nežádoucím účinkům, po jejím selhání potom systémová chemoterapie. U pacientek s negativními steroidními receptory a u pacientek s krátkým intervalem bez známek nemoci (DFI – Disease Free Interval), a tedy agresivním onemocněním, se preferuje systémová chemoterapie. (Petráková – 2008)

Karcinom prsu je řazen mezi chemosenzitivní onemocnění. Cytostatika jsou využívána od 70.let minulého století, v úvodu se podával 5-fluorouracil, cyklofosfamid, od poloviny devadesátých let již byl součástí chemoterapeutických režimů antracyklin, od konce devadesátých let taxany a další cytostatika jako vinorelbin, gemcitabin, kapecitabin. V současnosti lze při kombinované chemoterapii metastazujícího karcinomu prsu dosáhnout 50-85 % léčebných odpovědí v terapii 1.linie, v 10-20 % je dosaženo kompletních odpovědí. (Zdravotnické noviny – 2008/c)

### 7.1 Cytostatika

Cytostatika jsou látky, které se používají k léčbě nádorových onemocnění a hemoblastóz. Jejich účinkem je zastavení růstu nádorových buněk. Tento efekt je nespecifický, takže postihuje i zdravé buňky. Různé typy nádorů jsou odlišně citlivé k chemoterapii.

#### 7.1.1 Polyfunkční alkylační látky

Tyto látky jsou nejdéle používanými cytostatiky. Mechanismus působení spočívá v přenosu alkylového radikálu na molekulu nukleové kyseliny nebo bílkoviny, čímž se potlačí dělení poškozené buňky.

- cyklofosfamid, busulfan, dakarbazin, chlorambucil, melfalan, ifosfamid, chlormethin, mitolactol a mitobronitol.

### 7.1.2 Antimetabolity

Jsou to látky chemicky podobné prekurzorům tvorby nukleových kyselin a bílkovin. Touto podobností, jakožto falešní mediátoři zastavují jejich syntézu.

- Analogy kyseliny listové – methotrexat, který blokuje enzym sloužící k redukci kyseliny listové, a tím i tvorbu DNA a RNA.
- Analogy purinů – merkaptopurin, blokuje vznik purinů a tím enzymů i nukleových kyselin a buňka hyne.
- Analogy pyrimidinů – fluorouracil, ftorafur a cytarabin.

### 7.1.3 Cytostatická antibiotika

Váží se na molekulu DNA a tím poškozují buněčnou funkci.

- daunorubicin, bleomycin, daktinomycin, antracykliny, epirubicin, aklarubicin, zorubicin, mitoxantron, mitomycin.

### 7.1.4 Rostlinné alkaloidy

- vinblastin a vinkristin působí inhibičně na mitózu v metafázi. (Wikipedie – 2008)

## 7.2 Antracykliny a taxany

Dvě metaanalýzy klinických studií prokázaly, že kombinovaná chemoterapie dosahuje lepších léčebných výsledků než monoterapie, i když za cenu vyšší toxicity.

Všechna cytostatika mají nejvyšší léčebnou odpověď v první linii léčby. V každé další linii jejich účinnost klesá vzhledem ke vzniku rezistence.

Antracykliny (doxorubicin, epirubicin) a taxany (paclitaxel, docetaxel) prokázaly nejlepší léčebné výsledky v první linii léčby metastatického karcinomu prsu. Vzhledem k tomu patří k nejvíce používaným cytostatikům jak v monoterapii, tak v kombinaci. U pacientek, které nebyly léčeny antracykliny v adjuvanci, by měla být zvažována léčba v kombinaci s doxorubicinem nebo epirubicinem. U pacientek, které byly léčeny antracykliny v adjuvanci, lze návrat k antracyklinům zvažovat s odstupem 12 měsíců od léčby. (Petráková – 2008)



Antracykliny jsou často využívány v adjuvanci a jejich kumulativní dávka limituje jejich použití u metastazujícího onemocnění. Taxany jsou lékem volby u pacientek předléčených antracykliny nebo u skupiny žen antracyklin-rezistentních.

Data z randomizovaných studií prokazují, že kombinace antracyklin/taxan zvyšuje celkovou odpověď a dobu do progresu onemocnění. Dvě randomizované klinické studie prokázaly i zlepšení přežití. Kombinaci antracyklin/taxan lze doporučit v 1. linii metastatického onemocnění karcinomu prsu především u pacientek s rychle progredujícím, symptomatickým onemocněním. (Zdravotnické noviny – 2008/c)

### **7.2.1 Chemoterapie po selhání antracyklinů**

Řada klinických studií prokázala účinnost taxanů po selhání léčby antracykliny. Paclitaxel je užíván v dávce 135-225 mg/m<sup>2</sup> v třítydenním intervalu, přičemž toxicita se s dávkou zvyšuje. Klinické studie předpokládají lepší léčebný efekt paclitaxelu v týdenním podání v dávce 80-100 mg/m<sup>2</sup> než v třítydenním podání. Docetaxel je standardně v monoterapii podáván v dávce 60-100 mg/m<sup>2</sup> v třítydenním intervalu. U docetaxelu se naopak preferuje třítydenní podání vzhledem k nižší toxicitě proti týdennímu podání a stejnému léčebnému efektu.

### **7.2.2 Chemoterapie po selhání taxanů**

U pacientek předléčených antracykliny a taxany je potřeba při další léčbě zvažovat hlavně kvalitu života. Několik klinických studií prokázalo účinnost gemcitabinu (antimetabolit), capecitabinu (antimetabolit), vinorelbinu (rostlinné alkaloidy) a lipozomálního doxorubicinu u pacientek předléčených taxany a antracykliny. Lze je použít v monoterapii nebo kombinacích. (Petráková – 2008)

## 8 ZÁVĚR

Při porovnání tamoxifenu v klinických studiích s ostatními léky hormonální léčby většina novějších preparátů se ukazuje jako účinnější a s méně nežádoucími účinky než tamoxifen.

První místo v hormonální léčbě karcinomu prsu, nejčastěji používaného antiestrogenu – tamoxifenu, začínají nahrazovat inhibitory aromatázy 3. generace. Bezpečnost a snášenlivost IA je velmi dobrá, nežádoucí účinky se vyskytují v menší míře než u tamoxifenu. I přechod z 2-3 leté léčby tamoxifenem na IA přináší velmi dobré výsledky.

Gestageny bývají používány spíše ve 2., většinou v další linii hormonální léčby kvůli četnějším nežádoucím účinkům.

Po neúspěšnosti hormonální léčby se dále indikuje léčba chemoterapeutická.

## 9 SEZNAM ZKRATEK

ER	estrogenní receptory
PR	progesteronové receptory
+	pozitivní
-	negativní
SERM	selektivní modulátory estrogenních receptorů
SERD	selektivní deregulátory estrogenních receptorů
IA	inhibitory aromatázy
DFS	(disease free survival), přežívání bez nemoci
AF-1, AF-2	transkripci aktivující funkce
HR	hormonální receptory

## 10 POUŽITÁ LITERATURA

- Abrahámová, J.: Adjuvantní hormonální léčba časného karcinomu prsu. Česká onkologická společnost ČLS JEP. [http://www.linkos.cz/vzdelavani/OnkoPece/2\\_08/04.pdf](http://www.linkos.cz/vzdelavani/OnkoPece/2_08/04.pdf) (4.8. 2008)
- Abrahámová, J.: Letrozol. Farmakoterapie. <http://www.farmakoterapie.cz/cz/Clanek/384> (23.8. 2008)
- Adam, Z., Vorlíček, J., Koptíková, J.: Obecná onkologie a podpůrná léčba. 1. vydání. Praha: Grada publishing, 2003. 788. ISBN 80-247-0677-6, s.355-360
- Česká onkologická společnost: Zásady cytostatické léčby maligních onkologických onemocnění. Zhoubný novotvar prsu (C50). Česká onkologická společnost ČLS JEP. [http://www.linkos.cz/info\\_praxe/standardy\\_html.php?t=5](http://www.linkos.cz/info_praxe/standardy_html.php?t=5) (19.7. 2008)
- Gradishar, W.: Fulvestrant v léčbě postmenopauzálních žien s pokročilým karcinómom prsníka. ISSN 1473-7140. Převzato z: Expert Review of Anticancer Therapy, 5 (3) / 2005, s. 445-453
- Horton, J., Hill, G.J., a kol.: Klinická onkologie. 1. vydání. Praha: Avicenum, 1982. 768. ISBN 08-066-82, s. 361
- Howell, A.: Anastrozol-nový zlatý štandard hormonálnej liečby karcinómu prsníka? ISSN 1745-5057. Převzato z: Women's Health, 1 (3) / 2005, s. 309-322
- Jonat, W., Gnant, M., Boccardo, F., Kaufmann, M., Rutagotti, A., Zuna, I., Greenwood, M., Jakesz, R.: Prínos zmeny adjuvantnej liečby tamoxifénom na anastrozol u postmenopauzálnych žien s včasným štádiom hormonálne citlivého karcinómu prsníka: metaanalýza. Převzato z: Lancet Oncol, 7 / 2006,s. 991-996
- Michal, M., a kol.: Klasifikace nádorů prsu. Klasifikační systém podle WHO. Invazivní duktální karcinom NOS. Biopstická laboratoř s.r.o. <http://www.mamma.cz/klasifikace/who-01.html> (19.8. 2008)

- Mitwally, M.F., Casper, R.F.: Inhibitory aromatázy a prevence karcinomu prsu. 2003. Zentiva, a.s.  
Zdravcentra. [http://www.zdravcentra.cz/cps/rde/xbcr/zc/GPP\\_2-2004\\_01\\_C1.pdf](http://www.zdravcentra.cz/cps/rde/xbcr/zc/GPP_2-2004_01_C1.pdf)  
(15.8. 2008)
- Orion Pharma: Fareston. Souhrn údajů o přípravku. Orion Oyj. [http://www.orionpharma.cz/images/pdf\\_soubory/cz/fareston-cz-spc\\_02022006.pdf](http://www.orionpharma.cz/images/pdf_soubory/cz/fareston-cz-spc_02022006.pdf) (21.8. 2008)
- Petráková, K.: Chemoterapie a biologická léčba metastatického karcinomu prsu. Lékařské listy, 7 / 2008, s. 20-21
- Petráková, K., Nenutil, R., Grell, P., Svoboda, M., Fabián, P., Palácová, M., Vyzula, R.: Mechanismy rezistence na tamoxifen. Klinická onkologie, 6 / 2007, s. 369-374
- Petruželka, L.: Antiestrogeny v terapii ca mammy. Lékařské listy, 36 / 2001, s. 23-26
- Petruželka, L.: Chemoprevence u karcinomu prsu. Lékařské listy, 36 / 2001, s. 6-10
- Petruželka, L., Konopásek, B., Tesařová, P.: Nové perspektivy a nové možnosti léčby postmenopauzálních žen s hormonálně dependentním karcinomem prsu. Lékařské listy, 9 / 2007, s. 23-25
- Rokyta, R., a kol.: Fyziologie. 1.vydání. Praha: ISV, 2000. 359. ISBN 80-85866-45-5, s. 217-218
- Stárka, L., Zamrazil, V., Němec, J., Živný, J., a kol.: Základy klinické endokrinologie. 2. vydání. Praha: Maxdorf s.r.o. – Jesenius, 2005. 378. ISBN 80-7345-066-6, s. 236, 259
- Strnad, P., Zavadil, M., Daneš, J., Šorfová, J., Jandová, A., Dohnalová, A.: Význam hormonálních receptorů u benigních nemocí prsu. Česká Gynekologie, 63 / 1998, č. 1, s. 29-38
- Svoboda, T.: Novinky v adjuvantní léčbě karcinomu prsu. Farmakoterapie. <http://www.farmakoterapie.cz/cz/Clanek/458> (19.7. 2008)
- Valík, D., Vyzula, R., Jandáková, E., a kol.: Prediktory účinnosti hormonální léčby karcinomu prsu – Co dnes víme o struktuře a funkci estrogenového receptoru? Lékařské listy, 46 / 2001, s. 17-19

- Wikipedie: Cytostatika. Klasifikace. Převzato z: Hynie, Sixtus a kol.: Farmakologie. 2.díl. Karolinum. Praha 1996. <http://cs.wikipedia.org/wiki/Cytostatika> (28.8. 2008)
  - Zdravotnické noviny  
2008/a: <http://www.zdravotnickenoviny.cz/scripts/detail.php?id=153459> (22.8. 2008)
  - Zdravotnické noviny  
2008/b: <http://www.zdravotnickenoviny.cz/scripts/detail.php?id=160794> (24.8. 2008)
  - Zdravotnické noviny  
2008/c: <http://www.zdravotnickenoviny.cz/scripts/detail.php?id=350883> (28.8. 2008)
- Na [www.zdravotnickenoviny.cz](http://www.zdravotnickenoviny.cz) došlo ke změně přístupnosti odborných článků, přístup na web byl zpoplatněn. Z toho důvodu nejsou citace (Zdravotnické noviny) úplné.